

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年8月2日 (02.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/54728 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/06, 31/403, 31/343, 31/381, 31/445, 31/216, 31/22, 31/337, 31/18, 31/702, 31/195, 38/28, 31/426, A61P 43/00, 13/02, 3/10, 3/06 // C07D 209/88, 333/76, 307/91
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/00553
- (22) 国際出願日: 2001年1月26日 (26.01.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-20733 2000年1月28日 (28.01.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成株式会社 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒530-8205 大阪府大阪市北区堂島浜一丁目2番6号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小川行平 (OGAWA, Kohei) [JP/JP]; 〒411-0802 静岡県三島市東大塚2-24-12 Shizuoka (JP). 梅野 寛 (UMENO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒419-0113 静岡県田方郡函南町大土肥5の208 Shizuoka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL REMEDIES WITH THE USE OF  $\beta$  3 AGONISTWO 01/54728 A1 (54) 発明の名称:  $\beta$  3作動薬を用いた新規治療薬

(57) Abstract: Remedies containing at least one member selected from the group consisting of cholinolytics, monoamine reuptake inhibitors, lipase inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors, insulin, insulin secretion promoters, biguanide,  $\alpha$ -glucosidase inhibitors, insulin resistance improving agents, HMC-CoA reductase inhibitors, anion exchange resins, clofibrate-base drugs and nicotinic acid-base drugs and a compound having a  $\beta$  3-agonistic activity. The  $\beta$  3 agonist has an activity of inhibiting urination disorder. When used together with a remedy for urination disorder such as propiverine, oxybutynin hydrochloride or tolterodine, it exerts an enhanced anti-urination disorder effect. When used together with an antidiabetic agent such as sibutramine or orlistat, it exerts an enhanced antidiabetic effect. When used together with an antidiabetic agent such as insulin, glibenclamide, acarbose or rosiglitazone, it exerts an enhanced antidiabetic effect. When used together with an antilipemic drug such as bezafibrate or pravastatin, it exerts an enhanced antilipemic effect.

/糖薬有/



## (57) 要約:

本発明によれば 抗コリン剤、モノアミン再吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤、選択的セロトニン再吸収阻害剤、インスリン、インスリン分泌足増進剤、ピグアナイド、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤、インスリン抵抗性改善剤、HMG-C o A還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、クロフィブラート系薬剤、およびニコチン酸系薬剤からなる群より選ばれたいずれかと、 $\beta$  3 作動活性を有する化合物とを少なくとも含む治療薬が提供される。 $\beta$  3 作動薬は、排尿障害を抑制する活性を有し、また、排尿障害治療剤プロピベリン、塩酸オキシブチニン、トルテロジンとの併用で、より強い抗排尿障害作用、抗肥満薬であるシブトラミンやオルリスタットとの併用でより強い抗肥満作用、抗糖尿病薬であるインスリン、グリベンクラミド、アカルボース、ロジグリタゾンとの併用でより強い抗糖尿病作用、抗高脂血症薬であるベザフィブラート、プラバスタチンとの併用でより強い抗高脂血症作用を有する。

## 明細書

 $\beta$  3 作動薬を用いた新規治療薬

## 技術分野

本発明は、 $\beta$  3 作動薬の新規療法に関する。

## 背景技術

$\beta$  アドレナリンレセプターは、 $\beta$  1、 $\beta$  2、 $\beta$  3 に分類され、 $\beta$  1 の刺激は、拍動数の増加、 $\beta$  2 の刺激は、平滑筋組織の弛緩を誘起し、血圧を低下させ、 $\beta$  3 は、脂肪細胞の脂肪分解を促進させ、熱産生を上昇させると考えられている。従って、 $\beta$  3 作動薬が、糖尿病、肥満、高脂血症の予防、治療薬として有用であることが示されている (Nature 309, p163-165 (1984)、Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 20, p191-199 (1996)、Drug Development Research 32, p69-76 (1994)、J. Clin. Invest. 101, p2387-2393 (1998))。

最近になって、排尿筋において  $\beta$  3 アドレナリンレセプターが発現し、 $\beta$  3 作動薬で排尿筋が弛緩することが示された (J. Urol. 161, p680-685 (1999)、J. Pharmacol. Exp. Ther. 288, p1367-1373 (1999))。一方、これまで頻尿や尿失禁の患者の治療には、塩酸フラボキセート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン、トルテロジンが使われてきた (日本薬理学雑誌 113, p157-166 (1999)、Eur. J. Pharmacol. 349, p285-292 (1998)) が、しかし、口渇、排尿困難、便秘などの副作用があり (臨床泌尿器科 52, p277-285 (1998))、満足すべき状況とは言えなかった。

また、抗肥満薬としてシブトラミンが使用されているが、副作用として血圧上昇、口渇、便秘等が指摘されている (Int. J. Obesity, 21, S30-36 (1997))。シブトラミンは、モノアミン再吸収阻害剤であり、この群に属する薬剤として他にミルナシبران、デュロキセチン、ベンラファキシンが挙げられる (医薬ジャーナル 36 巻 2 号 p151-157 (2000))。また、フルオキセチン (Am. J. Clin. Nutr. 64, p267-273 (1996))、セルトラリン (J. Endocrinol. Invest. 19, p727-733 (1996))、パロキセチン (Drugs 55, p85-120 (1998))、フルボキサミン (J. Clin. Psychiatry 57, p346-348 (1996)) は抗肥満薬として有用とされている。また、オルリスタットも抗肥満薬として使われ始めたが、副作用として少数例ではあるが、胃腸障害 (脂肪便、排便増加、腹痛、便意切迫) が報告されている (J. Clin. Pharmacology 37, p453-473 (1997))。

II 型糖尿病治療薬として、インスリン、インスリン分泌促進剤、ビッグアニド、 $\alpha$  グルコ

シンダーゼ阻害剤、インスリン抵抗性改善剤が使われている。インスリン分泌促進作用を有する化合物としては、グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、グリメピリド、トラザミド、トルブタミド、アセトヘキサミド、クロルプロバミド、グリクロピラミド、メグリチニドが使われている。また、レバグリニド、ナテグリニドといったものが使われ始めているし、臨床試験中のものでは、ミチグリニドがある（日本臨床増刊号 糖尿病2、p147-185 (1997)、医学の歩み 糖尿病 188, p491-495 (1999)）。しかし、これらのインスリン分泌促進剤には、食欲の助長、低血糖との副作用があり、満足できる状態では必ずしもない。ビッグアナイドには、メトフォルミン、ブフォルミンがあり、乳酸アシドーシスを引き起こすことが知られている（医学の歩み 糖尿病, 188, p504-509 (1999)）。 $\alpha$ グルコシンダーゼ阻害剤には、アカルボース（Ann. Pharmacother. 30, p1255-1262 (1996)）、ボグリボース（日本臨床 55 (Suppl.) p114-119 (1997)）が臨床で使われており、ミグリトール（Pharmacology, 43, p318-328 (1991)）、エミグリタート（Eur. J. Clin. Pharmacol. 41, p561-567 (1991)）が臨床試験中である。これらの $\alpha$ グルコシンダーゼ阻害剤には、副作用として腹部膨満、放屁の増加、軟便、下痢がある（医学の歩み 糖尿病, 188, p496-499 (1999)）。インスリン抵抗性改善剤として、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロジグリタゾンのチアゾリジンジオン誘導体（特開昭55-22636号公報、特開昭60-51189号公報、特開平6-157522号公報、ヨーロッパ特許第0306228号、Diabetes 37, p1549-1558 (1988)、Diabetes 43, p1203-1210 (1994)、Diabetes 41, p476-483 (1992)、医学の歩み 糖尿病, 188, p500-503 (1999)）が臨床で使われている。また、臨床試験中のものとしてMCC-555（Br. J. Pharmacol. 125, p767-770 (1998)）、GI-262570（WO97/31907）、JT-T-501（Diabetologia 42, p151-159 (1999)）、KRP-297（Diabetes 47, p1841-1847 (1998)）がある。インスリン抵抗性改善剤には、副作用として体重増加、一部のインスリン抵抗性改善剤は、頻度が低いものの劇症肝炎が上げられる（医学の歩み 糖尿病, 188, p500-503 (1999)）。

抗高脂血症薬には、HMG-CoA還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、クロフィブラート系薬剤、ニコチン酸系薬剤がある。HMG-CoA還元酵素阻害剤では、プラバスタチン（薬学雑誌 111, p469-487 (1991)、米国特許第4346227号）、シンバスタチン（Atherosclerosis 101, p117-125 (1993)、米国特許第444784号）、フルバスタチン（臨床医薬 11 (Suppl. 1) p153-180 (1995)）、アトロバスタチン（Am. J. Cardiol. 79, p1248-1252 (1997)）、セリバスタチン（Atherosclerosis, 135, p119-130 (1997)）が臨床で使われており、ニスバスタチン（Life Sci. 65, p1493-1502 (1999)）、S-4522（Bioorg. Med.

Chem. 5, p437-444 (1997)) が臨床試験中である。HMG-C o A還元酵素阻害剤の副作用には、胃腸障害、肝酵素の上昇、CPKの上昇、ミオパチーがある (Mol. Med. 31, p544-549 (1994))。陰イオン交換樹脂としては、コレステラミン (基礎と臨床 16, p150-169 (1982))、コレステミド (臨床医薬 12, p1263-1304 (1996)) があり、副作用として腹部膨満感、便秘、硬便、肝毒性が上げられる。クロフィブラート系薬剤としては、クロフィブラート、シンフィブラート、クリノフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、シプロロフィブラート、ゲムフィプロジルがあり、副作用として胃腸障害、肝障害、胆石、性欲低下、CPKの上昇、ミオパチーがある。ニコチン酸系薬剤には、ニコチン酸、ニコモール、ニセリトール、ニコチン酸トコフェロールがあり、これらの副作用としては、熱感、紅潮、口渇、耐糖能低下、胃腸障害、高尿酸血症が上げられる (Mol. Med. 31, p544-549 (1994))。また、クロフィブラート系薬剤とスタチン系化合物との併用は肝毒性のため禁忌となっている。

以上のように、これらの薬剤は未だ満足すべき状況になかった。

新規かつ有用な、排尿障害、肥満、糖尿病、高脂血症等の治療および予防に用いられる、より優れた医薬の提供が、従来より求められていた。

## 発明の開示

上記課題を解決するために、本発明者らは、 $\beta$ 3作動薬が排尿障害を抑制する活性を有することを確認した。また、排尿障害治療剤プロピベリン、塩酸オキシブチニン、トルテロジンとの併用で、より強い抗排尿障害作用、抗肥満薬であるシブトラミンやオルリスタットとの併用でより強い抗肥満作用、抗糖尿病薬であるインスリン、グリベンクラミド、アカルボース、ロズグリタゾンとの併用でより強い抗糖尿病作用、抗高脂血症薬であるベザフィブラート、プラバスタチンとの併用でより強い抗高脂血症作用があることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、抗コリン剤、モノアミン再吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤、選択的セロトニン再吸収阻害剤、インスリン、インスリン分泌促進剤、ピグアナイド、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤、インスリン抵抗性改善剤、HMG-C o A還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、クロフィブラート系薬剤、およびニコチン酸系薬剤からなる群より選ばれたいずれかと、 $\beta$ 3作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする治療薬であり、又はその治療薬を投与することを特徴とする治療方法である。

より具体的には、本発明は、抗コリン剤と、 $\beta$ 3作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする頻尿、尿失禁治療薬であり、その治療薬を投与することを特徴とする

頻尿、尿失禁の治療方法である。

また本発明は、モノアミン再吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤、および選択的セロトニン再吸収阻害剤からなる群より選ばれたいずれかと、 $\beta$  3 作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする肥満治療薬であり、その治療薬を投与することを特徴とする肥満治療方法である。

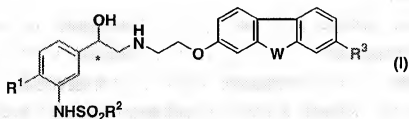
さらに本発明は、インスリン、インスリン分泌促進剤、ピグアナイド、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤、およびインスリン抵抗性改善剤からなる群より選ばれたいずれかと、 $\beta$  3 作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする糖尿病治療薬であり、その治療薬を投与することを特徴とする糖尿病治療方法である。

さらに本発明は、HMG-C o A 還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、クロフィブラート系薬剤、およびニコチン酸系薬剤からなる群より選ばれたいずれかと、 $\beta$  3 作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする高脂血症治療薬であり、その治療薬を投与することを特徴とする高脂血症治療方法である。

本明細書は、本願の優先権の基礎である日本国特許出願 2000 年第 20733 号の明細書に記載される内容を包含する。

発明を実施するための最良の形態

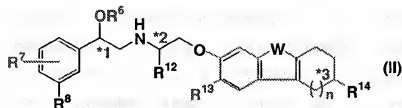
本発明に記載される  $\beta$  3 作動薬としては、例えば、下記の一般式 (I) または、一般式 (II) または、一般式 (III) で表される化合物、又はそれらの塩のいずれかであることが好ましい。  
一般式 (I) ;



[式中、 $R^1$ は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示し、 $R^2$ は低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^3$ はOR、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アシル基、 $NR^4R^4$ 、ニトロ基またはシアノ基を示す。また、 $R$ は水素原子、低級アルキル

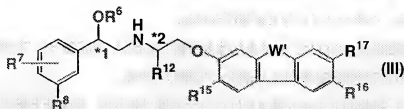
基、ベンジル基または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し、 $R^4$ および $R^{4'}$ は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基、低級アルキル基、ベンジル基または $SO_2R^5$ を示す。 $R^5$ は低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $W$ は酸素原子、二級窒素原子(NH)または硫黄原子を示す。 $*$ は不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

一般式 (II) ;



[式中、 $R^6$ は水素原子またはメチル基を示し、 $R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 $R^8$ は水素原子、ヒドロキシメチル基、 $NHR^9$ 、 $SO_2NR^{10}R^{10'}$ またはニトロ基を示す。但し、 $R^9$ は水素原子、メチル基、 $SO_2R^{11}$ 、ホルミル基または $CONHR^{12'}$ を示し、 $R^{11}$ は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^{10}R^{10'}$ を示す。また、 $R^{10}$ および $R^{10'}$ は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^{12'}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $R^{12}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $n$ は1または2であり、 $W$ は、二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。 $n$ が1のとき、 $R^{13}$ あるいは $R^{14}$ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $n$ が2のとき、 $R^{14}$ は水素原子で、 $R^{13}$ は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $*$ 1は、不斉炭素原子を示し、 $*$ 2および $*$ 3は、 $R^{12}$ および $R^{14}$ がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

一般式 (III) ;



[式中、 $R^6$ は水素原子またはメチル基を示し、 $R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 $R^8$ は水素原子、ヒドロキシメチル基、 $NHR^9$ 、 $SO_2NR^{10}R^{10'}$ またはニトロ基を示す。但し、 $R^9$ は水素原子、メチル基、 $SO_2R^{11}$ 、ホルミル基または $CONHR^{12'}$ を示し、 $R^{11}$ は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^{10}R^{10'}$ を示す。また、 $R^{10}$ および $R^{10'}$ は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^{12'}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $R^{12}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $W'$ は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、 $W'$ が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、 $R^{17}$ は水素原子で、 $R^{15}$ あるいは $R^{16}$ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、 $W'$ がメチレン基の場合は、 $R^{15}$ および $R^{16}$ はいずれも水素原子で、 $R^{17}$ は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。\*1は、不斉炭素原子を示し、\*2は、 $R^{12}$ が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

上記の一般式 (I) の化合物およびその薬学的に許容される塩は、例えば、後記する方法により調製される新規な化合物である。また、一般式 (II) およびその薬学的に許容される塩は、例えば、WO 99/01431号公報に記載されている。また、一般式 (III) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩は、例えば、特開平9-249623号公報に記載されている。その他、本発明で $\beta$ 3作動薬としては、 $\beta$ 3作動活性を有すればよく、例えば、米国特許第5786356号、WO 98/43953に記載される化合物を含む。

一般式(I)において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子あるいはヨウ素原子を挙げることができるが、この内フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましい例として挙げられる。また、低級アルキル基の「低級」とは、炭素数1~4の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素を意味し、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチルが挙げられる。さらに、低級アシル基の「低級」とは、炭素数1~6の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状のアシル基を意味し、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピパロイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

$R^1$ は水素原子、ハロゲン原子または水酸基であるが、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子および水酸基が好ましい例として挙げられる。

また、 $R^2$ は低級アルキル基またはベンジル基であるが、具体例を挙げると、メチル基、エ



チル基、ベンジル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基が挙げられ、特にメチル基、ベンジル基が好ましい例として挙げられる。

また、 $R^3$ はOR、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アシル基、 $NR^4R^4$ 、ニトロ基またはシアノ基（ただし、 $R$ は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基または置換基を有していてもよい低級アシル基を意味する。 $R^4$ および $R^4$ は同一かもしくは互いに異なっているてもよい水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、ベンジル基または $SO_2R^5$ を示す。 $R^5$ は低級アルキル基またはベンジル基を示す。）であり、この内ORが好ましい例として挙げられる。また、 $NR^4R^4$ も好ましい例として挙げられる。 $R$ としては、水素原子、低級アルキル基または置換基を有していてもよい低級アシル基が好ましい例として挙げられる。 $R^4$ および $R^4$ としては、水素原子、低級アシル基または $SO_2R^5$ がより好ましい例として挙げられる。

$W$ は酸素原子、二級窒素原子（NH）または硫黄原子を示すが、この内二級窒素原子が好ましい例として挙げられる。置換基を有していてもよい低級アシル基の置換基とは、通常市販されている試薬中の低級アシル基への置換基であればよいが、特に限定されるものではなく、好ましい置換基としては低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、水酸基または低級アルコキシ基などが例示される。

下記する脱離基としては、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子あるいはメシル基、トシル基などのスルホン酸エステル等の脱離する基を意味する。

上記の一般式 (I) においては、 $*$ は不斉炭素原子であり、 $R$ および $S$ の2つの鏡像異性体として存在し得る。光学的に純粋な異性体のみならず、任意の比率の2つの異性体の混合物も本発明の範囲内に包含される。薬理活性の発現という点からは、エタノールアミノ鎖不斉炭素 $*$ の好ましい配置は、絶対配置 $R$ である。 $N-[3-[2-[2-(7\text{-ヒドロキシ}-9\text{H-カルバゾール}-2\text{-イルオキシ})\text{エチルアミノ}]-1\text{-ヒドロキシエチル}]フェニル]$ メタンスルホンアミドの不斉炭素 $*$ については、特に $R$ -ヒドロキシ体が好ましい例として挙げられる。

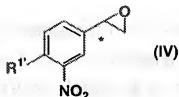
一般式 (I) で表される本発明化合物において、各置換基の組み合わせが、 $[R^1]$ は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示す。 $R^3$ はOR、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アシル基、 $NR^4R^4$ 、ニトロ基またはシアノ基を示す。また、 $R$ は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基または置換基を有していてもよい低級アシル基を示し、 $R^4$ および $R^4$ は同一かもしくは互いに異なっているてもよい水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、ベンジル基または $SO_2R^5$ を示す。 $R^5$ は低級アルキル基またはベンジル基を示す。

す。]である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

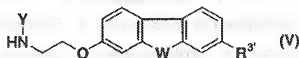
また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示す。R<sup>3</sup>はOR、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、NR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup>、ニトロ基またはシアノ基を示す。また、Rは水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示し、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。]である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

一般式 (I) の化合物は、例えば下記の方法により製造できる。

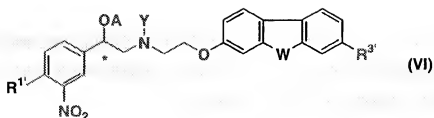
(製造法) 一般式 (IV)



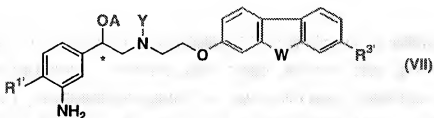
[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子または保護された水酸基を示し、\*は不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物と一般式 (V)



[式中、Wは酸素原子、二級窒素原子(NH)または硫黄原子を示す。Yは水素原子またはアミンの保護基を意味し、R<sup>3</sup>はOR<sup>3</sup>、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アシル基、NR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup>、ニトロ基またはシアノ基を示す。また、R<sup>1</sup>は低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アシル基、ベンジル基または水酸基の保護基を示し、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、ベンジル基、アミンの保護基またはSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>を示す。R<sup>5</sup>は低級アルキル基またはベンジル基を示す。]で示される化合物を反応させ、得られた一般式 (VI)



〔式中、Aは水素原子を示し、 $R^{1'}$ 、 $R^{3'}$ 、W、Yおよび\*はそれぞれ前記と同じ意味を示す。〕で示される化合物を生成せしめ、Yが水素原子の場合は、予めアミンの保護基となした後、さらに還元して一般式 (VII)

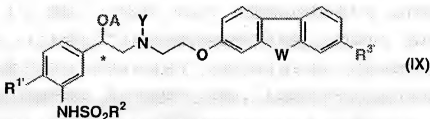


〔式中、Yはアミンの保護基を示し、A、 $R^{1'}$ 、 $R^{3'}$ 、Wおよび\*はそれぞれ前記と同じ意味を示す。〕で示される化合物を生成せしめ、次いで一般式 (VIII)

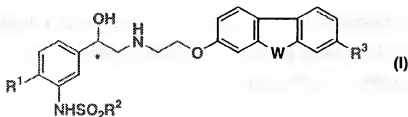


〔式中、 $R^2$ は低級アルキル基またはベンジル基を示し、Xは脱離基を示す。

脱離基としては、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子あるいはメシル基、トシル基などのスルホン酸エステル等の脱離する基を意味する。〕で表される化合物とアルカリ存在下に反応させ、一般式 (IX)



〔式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、W、Yおよび\*はそれぞれ前記と同じ意味を示す。〕で示される化合物を生成せしめて、 $R^1$ 、 $R^3$  およびYに保護基が存在する場合、これを一括あるいは段階的に脱保護することにより、一般式 (I)



〔 $R^1$ は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示し、 $R^3$ はOR、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アシル基、 $NR^4R^4$ 、ニトロ基またはシアノ基を示す。また、 $R^2$ は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基または置換基を有していてもよい低級アシル基を示し、 $R^4$ および $R^4$ は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、ベンジル基または $SO_2R^5$ を示す。 $R^2$ 、 $R^5$ 、Wおよび\*はそれぞれ前記と同じ意味を示す。〕で示される化合物が得られる。

$R^1$  および  $R^3$  に水酸基の保護基を含む場合、水酸基の保護基として、通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易にかつ選択的に脱保護できる保護基として、トリアルキルシリル基、アルコキシアルキル基、アシル基等が好ましい例として例示される。これらの水酸基の保護基の導入、脱保護に際しては、成書（例えば、グリーン (T. W. Greene)、ウッツ (P. G. M. Wuts) ら、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience Publication) ) に記載されている公知の方法が用いられるが、例えば  $t$ -ブチルジメチルシリル (TBDMs) 基の導入においては、酸補足剤の存在下、アルコールに  $t$ -ブチルジメチルクロロシリランまたは  $t$ -ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート等のシリル化剤を作用させる例が例示される。シリル化剤の添加量は、アルコールに対して、通常1～1.5倍モル程度が例示される。この反応は、通常不活性媒体中で行われることが好ましい。不活性媒体としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ピリジン等が挙げられ、N、N-ジメチルホルムアミドが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、アルコール1 gあたり、1～5 ml 程度が例示される。酸補足剤としては、トリエチルアミ

ン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、イミダゾールが好ましい例として例示される。この酸補足剤の添加量は、アルコールに対して、通常1〜3倍モル程度が例示される。この反応は、通常、 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、特に、 $0^{\circ}\text{C}$ 〜室温程度で実施することが好ましく、例えば、1〜5時間反応させることが好ましい。

ベンジルオキシメチル (BOM) 基の導入は、酸補足剤の存在下、アルコールにクロロメチルベンジルーエテルを作用させることにより行われる。クロロメチルベンジルーエテルの添加量は、アルコールに対して、通常1〜1.5倍モル程度が例示される。この反応は、通常不活性媒体中で行われることが好ましい。不活性媒体としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、ジクロロメタンが好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、アルコール1gあたり、1〜5ml程度が例示される。酸補足剤としては、トリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、N、N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい例として例示される。この酸補足剤の添加量は、アルコールに対して、通常1〜3倍モル程度が例示される。この反応は、通常、 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、特に、 $0^{\circ}\text{C}$ 〜室温程度で実施することが好ましく、例えば、1〜5時間反応させることが好ましい。

また、アセチル (Ac) 基の導入は、酸補足剤の存在下、アルコールに無水酢酸または塩化アセチル等のアセチル化剤を作用させることにより行われる。アセチル化剤の添加量は、アルコールに対して、通常1〜3倍モル程度が例示される。この反応は、通常不活性媒体中で行われることが好ましい。不活性媒体としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ピリジン等が好ましい例として例示される。不活性媒体の使用量としては、アルコール1gあたり、1〜5ml程度が例示される。酸補足剤としては、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアミノピリジン等が好ましい例として例示される。この酸補足剤の添加量は、アルコールに対して、通常1〜3倍モル程度が例示される。この反応は、通常、 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、特に、 $0^{\circ}\text{C}$ 〜室温程度で実施することが好ましく、例えば、1〜5時間反応させることが好ましい。

また、Y、R<sup>4</sup>あるいはR<sup>4'</sup>にアミノ基の保護基を含む場合、保護基としては、例えば、アシル基、アシルオキシ基、あるいは、容易に脱保護可能なアラールキル基等が例示される。容易に脱保護可能なアラールキル基としては、ベンジル基、置換ベンジル基、ナフチルメチル基、置換ナフチルメチル基等が例示され、特に好ましくはベンジル基が例示される。アラールキル基としては、例えば炭素数7から16の炭素を含むアラールキル基等が用いられ、具体的には、

ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基等、および(1-ナフチル)メチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ナフチル)エチル基等が挙げられ、フェニル基およびナフチル基上に、例えば、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子等の適当な置換基を適当な位置に有していても良い。これら保護基の導入は前記の成書に記載されている公知の方法で行えばよい。

一般式(VI)の化合物は新規物質であり、一般式(I)で示される化合物合成の重要な中間体として特徴的である。一般式(VI)の化合物は、一般式(IV)で示される化合物と一般式(V)で示される化合物を、通常の媒体、例えばジメチルスルホキシド、直鎖状または環状エーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたは2-ブタノールなどのアルコール系の有機溶媒中で反応させることで得られる。一般式(IV)で示される化合物、および一般式(V)で示される化合物は、等モル使用することも多いが、好ましくは一般式(V)で示される化合物を過剰量使用することが行われる。反応温度は、適宜の温度が選択されるが、通常は室温から選択された溶媒の還流温度が例示される。反応時間は反応条件等により適宜選択でき、通常は収率が最大となるところで終了すれば良い。また、反応に際してはトリメチルシリルアセトアミド(TMSA)、N、O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド、ヘキサメチルジシラザン(HMDS)、ビス(トリメチルシリル)ウレアを加えると、反応時間の短縮と収率向上になるという報告(テトラヘドロン レターズ(Tetrahedron Lett.)、1986年、27巻、2451頁)があり、この方法を適宜選択することができる。

また、一般式(VII)の化合物も新規物質であり、一般式(I)で示される化合物合成の重要な中間体として特徴的であり、一般式(VI)のニトロ基を還元しアミン(アニリン)とすることで得られる。この還元の際に、一般式(VI)における置換基Yが水素原子である場合には、予めアミンの保護基となし、その還元反応は、例えば、メタノールなどの溶媒中、酸化白金の触媒存在下で水素化するか、あるいは鉄粉または2価のスズ存在下、塩酸を用いた系などで行うことができる。

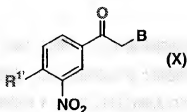
また、一般式(IX)の化合物も新規物質であり、一般式(I)で示される化合物合成の重要な中間体として特徴的であり、R<sup>2</sup>における種々の置換基となす、一般式(VIII)で示される化合物を、文献(カイザー(C. Kaiser)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.)、1974年、17巻、49頁)に記載の方法を用いて一般式(VII)の化合物のアミン(アニリン)のスルホン化を実施することにより、一般式(IX)で示される化合物が得られる。更に、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびYにおける水酸基あるいはアミンの保護基のうち、存在する保護基については後述する脱保護の方法により脱保護し、一般式(I)で示さ

れる化合物が得られる。

上記のスルホン化は、たとえば公知あるいは市販の一般式 (VIII) の化合物と一般式 (VII) の化合物をピリジンなどの溶媒中、氷冷から室温で反応させる例が挙げられる。脱保護に際して、順次であっても一括して行っても良いが、好ましくは  $R^{1'}$  または  $R^{3'}$  における水酸基の保護基、 $Y$ 、 $R^{3'}$  におけるアミノ基の保護基の順に行うことが挙げられる。脱保護の条件として、 $R^{1'}$  および  $R^{3'}$  の水酸基の保護基のベンジル基は、パラジウムやニッケルなどの触媒を用いて、メタノールなどの溶媒中水素分解して脱保護する。あるいは  $R^{1'}$  および  $R^{3'}$  の水酸基の保護基のベンジル基またはメチル基などは塩化メチレンなどの溶媒中で、三臭化ホウ素などのルイス酸で処理して脱保護する。また、 $R^{1'}$  および  $R^{3'}$  におけるアセチル保護された水酸基の脱保護は、公知のエステルの加水分解条件を用いて行う。具体例としては、アルコール中アルカリを用いて、室温から溶媒の還流温度で加熱する方法が挙げられる。また、 $R^{1'}$  および  $R^{3'}$  の水酸基の保護基のトリエチルシリル基などは、テトラヒドロフラン中酢酸と 3～5 倍モルのテトラブチルアンモニウムフロリドを加え、室温で 30 分～5 時間処理することにより脱保護できる。 $Y$ 、 $R^{3'}$  におけるアミノ基の保護基のベンジル基はパラジウムやニッケルなどの触媒を用いて、メタノールなどの溶媒中水素分解して脱保護する。また、 $Y$ 、 $R^{3'}$  におけるアミンの保護基のアセチル基の場合は、メタノールなどの溶媒中室温で塩酸処理するか、水またはメタノールなどの溶媒中アルカリで加熱することにより脱保護できる。

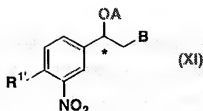
一般式 (IV) で示される化合物は公知であり、ラセミ体は例えば、公知の対応するステリンをジクロロメタンなどの溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}$ ～室温で  $m$ -クロロ過安息香酸などの酸化剤で酸化して得られる。

また、別法として一般式 (X)



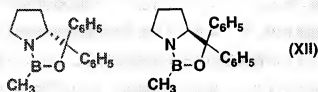
[式中、 $R^{1'}$  は前記と同じ意味を表し、 $B$  は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す。]

で示される化合物を下記の方法等により還元し、一般式 (XI)



〔式中、 $R^1$ 、\*はそれぞれ前記と同じ意味を表し、Aは水素原子、Bは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す。〕とし、必要に応じて置換基Bをヨウ素原子とする場合は、塩素原子または臭素原子をヨウ素置換し、次いで、アルカリ処理でエポキシ化することでも得られる。即ち、一般式(X)で示される化合物の還元は、一般式(XI)で示される化合物の水酸基の立体\*がラセミの場合は、ボランなどの還元剤を使用することにより得られる。

また、一般式(XI)における\*に関して、RまたはSの光学異性体を得ようとする場合には、一般式(XII)



などのキラル補助剤（なお、式中のBはホウ素原子を示す）を用いて行えばよい。即ち、一般式(X)で示される化合物を前記のキラル補助剤の存在下、ボランで還元することにより得られる。上記の還元反応は、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うことが好ましい。これらのキラル補助剤の調製およびその反応は文献（コーリー (E. J. Corey) ら、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.)、1991年、56巻、442頁）に従って行えばよい。

一般式(X)で示される化合物を還元して一般式(XI)とした後、塩素原子または臭素原子からヨウ素原子への置換が必要とされる場合には、上述の還元して得られた化合物をさらにアセトンなどの溶媒中、ブロム体に対して3～10倍モルのヨウ化ナトリウムなどのヨウ素化剤と還流温度で1～3時間加熱する方法が例示される。その後、メタノールなどの溶媒中で0℃～室温で1～2当量の水酸化ナトリウム水溶液などのアルカリ存在下でエポキシ化して一般式(IV)の化合物を得ることができる。なお、一般式(XI)から一般式(IV)を得る際、不斉炭素\*に関してその立体は保持される。すなわち、R体からはR体、S体からS

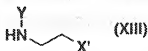


体が得られる。

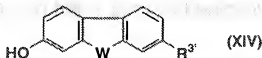
一般式 (X) で示される化合物は公知であり、市販品を利用するか、文献（たとえば、ラーセン (A. A. Larsen) ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、1967年、10巻、462頁あるいはカイザー (C. Kaiser) ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、1974年、17巻、49頁）に記載の方法に準じて合成できる。

一方、一般式 (V) の化合物は新規物質であり、一般式 (I) で示される化合物合成の重要な中間体として特徴的である。

一般式 (V) の化合物は、一般式 (XIII)



〔式中、Yはアミンの保護基を意味し、X' は塩素原子、臭素原子または水酸基を示す。〕で示される化合物と一般式 (XIV)



〔式中、Wは酸素原子、二級窒素原子 (NH) または硫黄原子を示す。R<sup>3'</sup> はOR'、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アシル基、NR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup>、ニトロ基またはシアノ基を示す。また、R' は低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アシル基、ベンジル基または水酸基の保護基を示し、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup> は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、ベンジル基、アミンの保護基またはSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>を示す。R<sup>5</sup>は低級アルキル基またはベンジル基を示す。〕で示される化合物を反応させることにより得られる。Y、R<sup>4</sup>またはR<sup>4'</sup> がアミンの保護基であり、アミンの保護基として通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易に脱保護できるベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、置換したベンジルオキシカルボニル基またはトールポキシカルボニル基、あるいはアセチル基またはトリフロロアセチル基などが挙げられる。

一般式 (XIII) と一般式 (XIV) との反応は、X' が塩素原子または臭素原子の場合、有

機溶媒中、塩基存在下、室温から選択した溶媒の還流温度までの間で行うことが例示される。溶媒としてジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジグリム、テトラヒドロフランが挙げられ、塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシドなどを一般式 (XIV) に対して 1~10 倍モル使用することが好ましい。

反応が遅いときは、文献(ブルテイン ケミカル ソサエティー ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.)、1982年、55巻、2504頁)に記載の方法に従って、あるいはその改良法を用いて一般式 (V) [Yはアミンの保護基を意味する。]の化合物を合成することができる。一例として、ジメチルホルムアミドあるいはアセトニトリル中、一般式 (XIV) の化合物に対して一般式 (XIII) の化合物を 2~5 倍モル、40%フツ化カリウム-アルミナを 5~10 倍モル、改良法としては、さらにヨウ化カリウムを 0、1~0、5 当量加え、室温から 90℃で反応させる。

さらに、アミンの保護基 Y を脱保護することにより、一般式 (V) [Yは水素原子を意味する。] のアミン化合物が得られる。脱保護はベンジル基の場合、例えばメタノールなどの溶媒中、パラジウム-炭素を触媒として水素分解するか、臭化水素-酢酸で処理することにより脱保護できる。また、保護基 Y がアセチル基あるいはトリフロロアセチル基の場合はメタノールなどの溶媒中アルカリで処理することにより一般式 (V) [Yは水素原子を意味する。] の化合物が得られる。

また、一般式 (XIII) の化合物で X' が水酸基の場合、一般式 (XIV) の化合物と光延反応を行うことによって合成できる。すなわち、0℃~室温でテトラヒドロフランなどの溶媒中、1~10 当量のトリフェニルホスフィンと 1~10 当量のアゾジカルボン酸ジエチルの存在下での反応が例示される。

一般式 (XIII) の化合物は、市販品のアミノアルコールをまず、保護基 Y でアミンを保護することで X' が水酸基の化合物が得られる。次に水酸基を常法によりブロム化あるいはヨウ素化することに対応するブロム体あるいはヨウ素体が合成できる。また、Y がベンジル基の場合、市販のベンジリアミノエタノールを臭素化することによって容易に得られ好ましい。また、容易に取可能なアミノブロム体があれば、保護基 Y でアミンを保護して得られる。一例として、市販の 2-ブロモエチルアミン臭化水素酸塩を塩化メチレン中トリエチルアミンの存在下、ベンジロキシカルボニルクロリドと氷冷下反応させることが例示される。

また、一般式 (V) の化合物は、次の方法によっても得られる。すなわち、一般式 (XIV) と一般式 (XV)



〔式中、Zは脱離基を示し、X''はハロゲン原子を意味する。脱離基は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子あるいはメシル基、トシル基などのスルホン酸エステル等の脱離する基を意味する。〕を反応させ、一般式 (XVI)



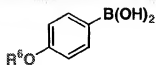
〔式中、W、ZおよびR<sup>3'</sup>はそれぞれ前記と同じ意味を示す。〕で示される化合物を生成せしめた後Zを一般式 (XVII)



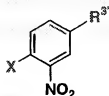
〔式中、Yは水素原子またはアミンの保護基を示す。〕で示される化合物で置換して、一般式 (V) の化合物が得られる。

一般式 (XIV) の化合物のうち、Wが二級窒素原子の場合、R<sup>3'</sup>が水酸基、クロロまたはメチル基以外の化合物は、新規化合物であり、以下の方法により合成できる。すなわち、R<sup>3'</sup>が水酸基の化合物を、文献(ポプリ (S. P. Popri) ら、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー セクション B (Indian J. Chem. Sect. B)、1976年、14 B巻、371頁)に記載の方法で合成できる。これを炭酸カリウムなどの塩基存在下にアルキルハライドと反応させることで任意のR<sup>3'</sup>がOR'の化合物を合成できる。また、前記の保護基の導入方法により保護基を導入することができる。また、R<sup>3'</sup>が臭素原子およびシアノ基の化合物は文献(チドウエル (R. R. Tidwell) ら、ヨーロピアン ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Eur. J. Med. Chem.)、1997年、32巻、781頁)に記載の化合物を通常のメチルエーテルの脱保護条件にしたがって脱保護することで合成できる。また、R<sup>3'</sup>が塩素原子の化合物は文献(ポプリ (S. P. Popri) ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、1976年、16巻、425頁)に記載の化合物を上記と同様に脱保護することで合成できる。また、R<sup>3'</sup>が低級アルキル基の化合物は文献(カビル (R.

S. Kapil) ら、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー セクション B (Indian J. Chem. Sect. B)、1984年、23B巻、296頁)に記載の方法に準じて合成した化合物を上記と同様に脱保護して合成できる。さらに、別法として、一般式 (XVIII)

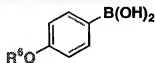


(XVIII)

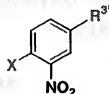


(XIX)

[式中、 $R^6$ は水酸基の保護基を示す。なお、式中のBはホウ素原子を示す。]で示されるホウ素化合物と、一般式 (XIX)

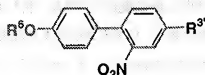


(XVIII)



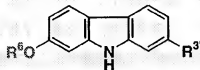
(XIX)

[式中、Xは脱離基であり、 $R^{3'}$ は前記と同じ意味を示す。]で示される化合物を鈴木反応によるカップリングを行い、一般式 (XX)



(XX)

[式中、 $R^6$ と $R^{3'}$ はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物を生成せしめ、更に還元的に閉環反応することにより、一般式 (XXI)



(XXI)

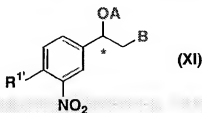
[式中、 $R^6$ と $R^{3'}$ はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物が得られ、引き続き $R^6$ を脱保護することにより、一般式 (XIV) の化合物が得られる。

一般式 (XVIII) と一般式 (XIX) の化合物は、市販品を入手するかあるいは市販品に保護基を付加することにより得られる。鈴木反応は、雑誌 (宮浦憲夫、鈴木章、有機合成化学協会誌、46巻、848頁 (1988)) ; Yuki Gosei Kagaku Kyoukaishi, vol.46, 848(1988) に記載の方法あるいは文献 (C.W.Holzappel et al, Heterocycles, vol. 48, No.8, 1513-18(1998)) に記載の方法に準じて実施すべし。

一般式 (XXI) の化合物は、文献 (J. I. G. Cadogan et al, J. Chem. Soc., 1965, 4831) に記載の方法を応用して、合成することができる。すなわち、一般式 (XX) の化合物をトリアルキルフォスファイトあるいはトリフェニルフォスファイトの存在下加熱して、還元的に閉環反応を行い、一般式 (XXI) のカルバゾール誘導体を得ることができる。使用するフォスファイトとしては、トリエチルフォスファイトが好ましく、使用する量としては2~10当量が例示され、2~4当量用いることがより好ましい。反応温度は、80℃から180℃が例示され、より好ましくは130℃から170℃が例示される。反応時間は1時間から24時間が例示され、好ましくは3から10時間が例示される。その後、常法に従って、選択的にR<sup>6</sup>を脱保護することにより一般式 (XIV) で示される化合物が得られる。

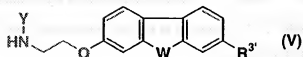
また、一般式 (XIV) のうち、Wが酸素原子の場合は、文献 (ストランスキー (P. O. Stransky) ら、ジャーナル オブ ケミカル ソサエティー パーキン トランザクション1 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1)、1982年、1605頁) に記載の3, 7-ジメトキシジベンゾフランのメチル基を常法に従い脱保護した後に一方のみを再度アルキル化あるいは保護化することによって得られる。また、Wが硫黄原子の場合は文献 (ジュリエ (M. M. Joullie) ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、1978年、21巻、1084頁) に記載の3, 7-ジヒドロキシジベンゾチオフェン 5, 5-ジオキンドをリチウムアルミニウムハイドライドで還元して3, 7-ジヒドロキシジベンゾチオフェンとした後、上記と同様にアルキル化あるいは保護化すれば目的とする化合物が得られる。

また、さらに別法として一般式 (XI)



[式中、Aは水酸基の保護基を示し、Bは前記と同様に脱離基を示す。また、R<sup>1</sup> および\*

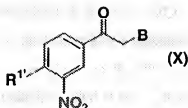
はそれぞれ前記と同じ意味を示す。] で示される化合物と一般式 (V)



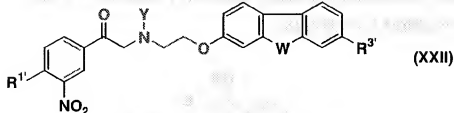
[式中、Yは水素原子またはアミンの保護基を示し、WおよびR³' はそれぞれ前記と同じ意味を示す。] で示される化合物を反応させると、一般式 (VI) [式中、Aは水酸基の保護基を示し、R¹'、R³'、W、Yおよび\*は前記とそれぞれ同じ意味を示す。] で示される化合物が得られる。以下、前記と同様の方法で一般式 (I) の化合物が得られる。

保護基Aの導入および脱保護は前記の方法に従って行うことができる。

また、さらに別法として一般式 (X)



[式中、R¹' は前記と同じ意味を示す。また、B は前記と同様に脱離基を示す。] で示される化合物と一般式 (V) [式中、W、YおよびR³' はそれぞれ前記と同じ意味を示す。] で示される化合物を反応させ、一般式 (XXII)

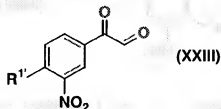


[式中、R¹'、W、Y、およびR³' はそれぞれ前記と同じ意味を示す。] で示される化合物を生成せしめ、これを前記と同様の方法でカルボニル基を還元することで一般式 (VI) [Aは水素原子を示す。] の化合物が得られる。以下前記と同様の方法で一般式 (I) の化合物が

得られる。

一般式 (X) の化合物と一般式 (V) の化合物との反応は、文献 (ラーセン (A. A. Larsen) ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、1967年、10巻、462頁) に記載の方法を改良し、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどの極性溶媒中、酸のトラップ剤としてアミンの存在下、非存在下水冷下から60℃で反応させ、引き続きカルボニル基を水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤で水冷下から室温で還元し、さらに保護基を脱保護して実施される。光学活性体を得るには、後で述べる方法による光学分割を行うか、還元時に前記に記載の触媒か、各種の文献 (例えば阿知波 (K. Achiwa) ら、ケミカル アンド ファーマセウティカル ブルティン (Chem. Pharm. Bull.)、1995年、43巻、748頁または野依 (R. Noyori) ら、ジャーナル オブ ザ アメリカン ケミカル ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.)、1996年、118巻、2521頁) などに記載の公知の不斉還元触媒の存在下、水素供給化合物と共に不斉還元すればよい。

また、さらに別法として一般式 (XXIII)



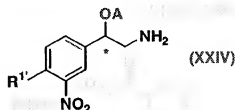
[式中、R' は前記と同じ意味を示す。] で示される化合物と一般式 (V) [式中、Y は水素原子を示し、W および R<sup>3</sup> はそれぞれ前記と同じ意味を示す。] で示される化合物を反応させ、生成したシッフ塩基とカルボニル基をさらに還元することにより、一般式 (VI) [式中、A および Y は水素原子を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> および W はそれぞれ前記と同じ意味を示す。] で示される化合物を生成せしめ、必要に応じて A と Y を常法に従い保護化した後、これを前記と同様の方法でニトロ基を還元することで一般式 (VII) の化合物が得られる。以下前記と同様の方法で一般式 (I) の化合物が得られる。

この反応は、通常、媒体中で行われ、まず縮合反応で得られたシッフ塩基をさらに還元すると同時にカルボニル基をヒドロキシ基に還元し得る適当な還元剤の存在下に行われる。還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素リチウム等が挙げられる。フェニルグリオキサールの量はアミンに対して1～

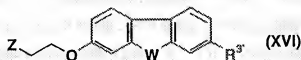
3倍モル、好ましくは1～1.5倍モル使用される。反応温度は、適宜の温度が選択されるが、通常は室温から選択された溶媒の還流温度が例示される。反応時間は反応条件等により適宜選択でき、通常は収率が最大となるとところで終了すれば良い。一例として、これらの反応は、メタノール、エタノールのようなアルコール系溶媒中で、好ましくは低温で水素化ホウ素ナトリウムの存在下に行われる。光学活性体を得るには、後で述べる方法による光学分割を行えばよい。

一般式 (XXIII) の化合物は、 $R^{1'}$  で置換されたアセトフェノン類を水または例えばジオキサンやテトラヒドロフラン等の環状エーテルのような有機溶媒中で、二酸化セレンのような酸化剤で酸化することにより、容易に得ることができる。また、別の方法として文献 (ジャーナル オブ ザ アメリカン ケミカル ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.), 1957年, 79巻, 6562頁) に記載の方法に従い製造できる。

また、さらに別法として、一般式 (XXIV)



〔式中、Aは水酸基の保護基を示し、 $R^{1'}$  および\*は前記とそれぞれ同じ意味を示す。〕で示されるアミンと、一般式 (XVI)



〔式中、W、 $R^3$  およびZはそれぞれ前記と同じ意味を示す。〕で示される化合物との反応で一般式 (VI) 〔式中、Yは水素原子を示し、Aは水酸基の保護基を示し、 $R^{1'}$ 、 $R^3$  およびWは前記と同じ意味を示す。〕の化合物を得、生成したアミンを保護した後に前記と同様の方法で一般式 (I) の化合物を合成できる。

アミンとのカップリング反応は有機溶媒中、必要ならば第三級アミン (例えばトリエチルアミンなど) のようなプロトン受容体の存在下で行い、一般式 (VI) 〔但し、Yは水素原子



を示す。]の化合物が得られる。脱離基とは、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子あるいはメシル基、トシル基などのスルホン酸エステル等の上記反応に際して脱離する基を意味する。反応条件等の一例を示すと、一般式 (XXIV) のアミンの使用量は、一般式 (XVI) で示される化合物に対して1～10倍モルである。

この反応は遅いので、オートクレーブ中で行うのが好ましく、使用される溶媒として、メタノール、エタノール、ブタノールのようなアルコール類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどを挙げることができる。反応温度は、一般に10～150℃であり、好ましくは70～130℃である。反応時間は、一般に5～100時間である。

一般式 (XXIV) の化合物は $R^1$ で置換された置換マンデロニトリルの水素添加、たとえばラネーニッケルなどの触媒存在下に反応させることにより得られる。置換マンデロニトリルは置換ベンズアルデヒドとシアン化水素あるいはシアン化ナトリウムと亜硫酸水素ナトリウムとの反応からラセミ化合物として得られ、通常行われている方法および技術に従って、適宜選択された光学活性酸とジアステレオ異性体の塩を形成することにより、光学活性異性体に容易に分離することができる。また、光学活性な一般式 (XXIV) の化合物は、光学活性な置換マンデロニトリルを加水分解することにより得られる光学活性なカルボン酸を通常使用されている縮合剤の存在下アンモニアと反応させ、引き続き還元することにより得られる。

本願に記載の種々の化合物は、必要により精製してもよく、通常公知の各種のクロマトグラフィー（カラム、フラッシュカラム、薄層、高速液体）を用いて、例えば本願明細書のR<sub>f</sub>値等を指標として実施することができる。

前述の通り、一般式 (I) の化合物は、2つの異なる光学異性体として存在し得る。また、一般式 (II) の化合物は、最大8つ、一般式 (III) は、最大4つの光学異性体が存在し得る。本発明方法は、純粋光学異性体およびラセミ混合物の双方を与え得る。上記で説明した反応は、関与する立体化学を変化させるものではない。

従って、不斉炭素有しない一般式 (X) または (XXIII) の化合物から出発して、あるいはラセミ化合物としての一般式 (IV)、(XI) または (XXIV) の化合物から出発して、ラセミ体が得られる。同様に、一般式 (IV)、(XI) または (XXIV) の化合物の純粋光学異性体、例えば、一般式 (IV) のR異性体から出発して、R異性体のみが得られ、さらに一般式 (IV)、(XI) または (XXIV) の化合物の光学的に活性な異性体を使用するならば、純粋な異性体が得られる。

2種の鏡像異性体の混合物（ラセミ体）が得られた場合には、樟脳スルホン酸、マンデル

酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩として分別晶析などの適当な方法により分離できる。分別晶析は、適当な溶媒、好ましくは低級アルカノール（例えば、エタノール、イソプロピルアルコールおよびその混合物）を使用して行うことができる。

各組の鏡像異性体は、ジアステレオマー塩の形成、光学活性カラムを使用するクロマトグラフィーあるいはその他の手段により、純粋異性体に分離できる。出発原料の一方が光学的に活性である場合には、このようにして得られたジアステレオマーの混合物は、上記の手法により純粋異性体に分離される。光学活性の異性体に分離精製することにより、より高活性の異性体のみを使用する為に効果の向上あるいは副作用の解離などが可能であり、医薬として好ましい。

これらの化合物および、医薬として有用であって、必要により薬学的に許容される担体を添加して、医薬組成物となすことが好ましい。薬学的に許容される担体としては、賦形剤、カルボキシメチルセルロースなどの結合剤、崩壊剤、滑沢剤、添加剤などが例示される。これらの化合物をヒトに投与する際は、錠剤、粉末、顆粒、カプセル、糖衣錠、液剤、シロップ剤等の形で経口投与することができる。その他に注射剤等の非経口投与も可能である。その投与量は、患者の年齢、体重、症状の度合いによっても変わるが、一般には成人1日あたり、0.01～2000mgを1回または数回に分けて投与される。投与期間は、数週間及至数ヶ月の連日投与が一般的であるが、患者の症状により、1日投与量、投与期間ともに増減することができる。本発明の治療薬を併用投与するに際しては、1つの容器に混在せしめてもよいが、場合によっては、別の容器に保存され、投与に際して同一患者に実質的に同時に投与される態様であってもよい。

尿失禁は、「客観的に証明できる不随意的尿漏で、日常生活生活上・衛生上支障をきたすもの」と一般的に理解され、頻尿は、「頻繁に尿意を感じ、しかも我慢できないと感じる」状態と一般的に理解される（New Current 10(18) p2-7 (1999)）。肥満は、通常は、BMI (Body Mass Index) が25以上の人を指し、この状態では、高血圧、高脂血症、糖尿病を発症している人の割合が25以下の人に比べて高いと言われている（Nature 404, p635-643 (2000)）。糖尿病は、I型糖尿病とII型糖尿病に分けられ、本発明においては、II型糖尿病がより好ましい治療の対象である。II型糖尿病は、インスリン抵抗性を特徴とする。糖尿病の判断基準は、空腹時血糖140mg/dl以上、75g糖負荷試験2時間後が200mg/dl以上であると一般的には知られている（日本臨床 糖尿病1 55巻 p247-253 (1997)）。高脂血症には、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症があり、特に高コレステロール血症は、動脈硬化の危険因子である。高脂血症の診断基準は、血清コレステロール220mg/dl以上、トリグリセライド

150mg/dl 以上、HDL (高比重リポタンパク) - コレステロール 40mg/dl 以下という記載がある (Molecular Medicine. Vol. 31, p544-550)。

本発明で、抗コリン剤は、ムスカリン受容体の拮抗薬であり、臨泌 52 巻 5 号、p277-287 (1998) に記載された通りであり、具体的には、例えば、塩酸フラボキセート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン、トルテロジンが挙げられる (日本薬理学雑誌 113, p157-166 (1999)、Eur. J. Pharmacol. 349, p285-292 (1999)) が、特に、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン、トルテロジンが好ましいものとして例示される。

モノアミン再吸収阻害剤は、セロトニン、ノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、両モノアミン濃度を増加させることが医薬ジャーナル 36 巻 2 号 p151-157 (2000) に記載されており、具体的には、例えば、シブトラミン、ミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラファキシンが挙げられるが、特にシブトラミンが好ましいものとして例示される。

選択的セロトニン再吸収阻害剤 (SSRI) は、セロトニン再取り込み阻害能のみを持ち、ノルアドレナリンやドーパミンの再取り込み能を持たないものと医薬ジャーナル 36 巻 2 号 p137-140 (2000) に記載されており、具体的には、例えば、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミンが挙げられる。

また、リパーゼ阻害剤は、胃や膵臓のリパーゼの阻害剤であり、食物中のトリグリセリドの分解を阻害することが J. Clin. Pharmacology 37, p453-473 (1997) に記載されており、特にオルリスタットが好ましい例として挙げられる。

インスリン分泌促進剤は、膵β細胞  $K_{ATP}$  チャネルを刺激することによりβ細胞からインスリン分泌を促進させることが医学の歩み 糖尿病 188, p309-313 (1999) に記載されており、具体的には、例えば、グリベンクラミド、グリビジド、グリクラジド、グリメビリド、トラザミド、トルブタミド、アセトヘキサミド、クロルプロバミド、グリクロピラミド、メグリチニド、レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドがあり、特にレバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドが好ましいものとして例示される。

ビグアナイドは、メトフォルミン、ブフォルミンが挙げらる。

αグルコシダーゼ阻害剤は、小腸のαグルコシダーゼを阻害することによって糖を絨毛上皮から吸収させないようにすることが医学の歩み 糖尿病 188, p496-499 (1999) に記載されており、具体的には、例えば、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリタールが挙げられるが、特にアカルボース、ボグリボースが好ましい例として挙げられる。

インスリン抵抗性改善剤は、II 型糖尿病の病因の一つであるインスリン抵抗性を改善する薬剤で現時点では、PPARγ作動薬がこれに相当する (糖尿病 188, p500-503 (1999))。具

物的には、例えば、トログリタゾン、ビオグリタゾン、ロジグリタゾン、MCC-555、GI-262570、JTT-501、KRP-297が例示され、特にビオグリタゾン、ロジグリタゾン、MCC-555、GI-262570、JTT-501、KRP-297が好ましい例として挙げられる。

HMG-CoA還元酵素阻害剤は、コレステロール生合成経路の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素の阻害剤であり、この結果血中コレステロールの減少が起こる(Mol. Med. 31, p544-549 (1994))。具体的には、例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、ニスバスタチン、S-4522が挙げられる。

陰イオン交換樹脂は、塩基性の陰イオン交換樹脂で胆汁酸に結合し、糞便中に排泄することに基づき、基礎と臨床 16, p150-169 (1982) に記載されており、具体的には、例えば、コレステラミン、コレステミドが例示される。

クロフィブラート系薬剤は、PPAR $\alpha$ 作動活性を持ち、脂肪酸酸化を促進する(Mol. Med. 37, p83-90 (2000))。具体的には、例えば、クロフィブラート、シンフィブラート、クリノフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、シプロフィブラート、ゲムフィブロジルが挙げられ。

ニコチン酸系薬剤は、ニコチン酸、ニコモール、ニセリトル、ニコチン酸トコフェロールが挙げられる。

本発明の治療薬は、毒性が低く、したがってより多くの量を投与することができる。種々の毒性と各用途における薬効(例えば $\beta$ 3活性等の有効量)との比率を指標として、 $\beta$ 3作動薬単独や各薬剤単独使用と、 $\beta$ 3作動薬と各薬剤との併用使用における指標を比較すると、本件発明における併用による治療時の各指標は高く、その安全性および有効性の高さが容易に理解される。

毒性の指標として選択できるものとして、例えば、抗コリン剤の副作用として挙げられる口喝が挙げられる。この口喝は、長尾らの方法(日薬理誌 113, p156-166(1999))に従って、ピロカルピンで誘導した唾液分泌の抑制を調べることにより測定することができる。またシブトラミンの副作用として挙げられる血圧上昇も毒性の指標とすることができる。この血圧上昇は、圧トランスデューサーを使えば、測定できる。オルリスタットの副作用として挙げられる胃腸障害(脂肪便、排便増加、腹痛、便意切迫)も毒性の指標とすることができる。この胃腸障害は、便量、便成分を解析することによって調べる事が可能である。インスリン分泌促進剤の副作用として挙げられる食欲の助長も毒性の指標とすることができる。この食欲の助長は、動物を用いて、体重変動を見ればよいし、もう一つの毒性である低血糖は、

血中グルコース濃度を調べることによってわかる。 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤の副作用として挙げられる軟便、下痢も毒性の指標とすることができる。この軟便、下痢は、動物に投与した場合の便の外観観察や、便量、便成分を解析することによっても調べることが可能である。インスリン抵抗性改善剤の副作用として挙げられる体重増加も毒性の指標とすることができる。この体重増加は、動物に投与し、体重を測定することによって調べることが可能である。HMG-CoA 還元酵素阻害剤の副作用として挙げられる胃腸障害も毒性の指標とすることができる。この胃腸障害は、便量、便成分を解析することによって調べることが可能である。クロフィブラート系薬剤の副作用として挙げられる胃腸障害も毒性の指標とすることができる。この胃腸障害は、便量、便成分を解析することによって調べることが可能である。

### 【実施例】

以下の実施例において、本発明を更に詳細に説明する。尚、以下の実施例は本研究を具体的に説明するための一例であり、限定的な意味を有するものではない。本実施例で用いた  $\beta 3$  作動薬である化合物 a は、(R)-N-[3-[2-[2-(7-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミドである。以下、同様に化合物 b は、(R)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド、化合物 c は、(R)-N-[5-[2-[2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド、化合物 d は、(R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド、化合物 e は、(R)-N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド、化合物 f は、(R)-N'-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド、化合物 g は、(R)-N'-[5-[2-[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド、化合物 h は、(R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド、化合物 i は、(R)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]

－１－ヒドロキシエチル］－２－ブロモフェニル］メタンスルホンアミドである。

#### 〔化合物 a の合成〕

前述の製造法に記載の方法に準じて、一般式 (XIV) において、 $R^3$  がベンジルオキシ基で、 $W$  が二級窒素原子である化合物と、一般式 (XV) で示されるジプロモエタンを反応させ、さらにベンジリアミンと反応させることにより、一般式 (V) で示される  $N$ －ベンジル－２－（７－ベンジルオキシ－９  $H$ －カルバゾール－２－イルオキシ）エチルアミンが得られる。この化合物と一般式 (IV) において  $R^1$  が水素原子である化合物と反応させ、引き続きニトロ基を還元し、さらにメシル化後、ベンジル保護基を脱保護することにより、化合物 a が得られる。常法により塩酸塩とする。

$Rf = 0.8$  (クロロホルム/メタノール = 4/1 (フリー体)) ;

Mass (m/e) 456 (MH<sup>+</sup>)

また、化合物 b は WO 99/01431 号明細書に、化合物 c ~ i は特開平 9-249623 号明細書にそれぞれ開示されている。

上記化合物 a ~ i についての薬理効果を調べる場合には、これらの化合物として塩酸塩を用いる。これらの塩酸塩は常法により調製できる。

#### 〔実施例 1〕 排尿障害治療効果

ヒトの膀胱圧迫筋の収縮力の測定は、Takeda M. らの方法 (J. Pharm. Exp. Ther. 288, p1367-1373 (1999)) に従って行った。即ち、カルバコール ( $0.5 \times 10^{-6} M$ ) による収縮を起こさせ、化合物 a, b, c, d, e, f, g, h, i、プロピベリンの弛緩作用を調べた。化合物 a, b, c, d, e, f, g, h, i、プロピベリン、オキシブチニン、トルテロジンは、各々  $10^7$ ,  $10^7$ ,  $10^8$ ,  $10^8$ ,  $10^6$ ,  $10^7$ ,  $10^7$ ,  $10^6$ ,  $10^6$ ,  $10^5$ ,  $10^8$ ,  $10^8 M$  で有意に膀胱圧迫筋を弛緩させたが、 $10^9$ ,  $10^9$ ,  $10^{10}$ ,  $10^{10}$ ,  $10^8$ ,  $10^9$ ,  $10^9$ ,  $10^8$ ,  $10^8$ ,  $10^6$ ,  $10^9$ ,  $10^9 M$  では、それ程弛緩させなかった。 $10^6 M$  プロピベリンと各々  $10^6 M$  化合物 a、 $10^6 M$  化合物 b、 $10^{10} M$  化合物 c、 $10^{10} M$  化合物 d、 $10^6 M$  化合物 e、 $10^6 M$  化合物 f、 $10^6 M$  化合物 g、 $10^6 M$  化合物 h、 $10^6 M$  化合物 i の組み合わせで膀胱圧迫筋に化合物を加えたところ、単独に比べ有意に弛緩させた。また、 $10^6 M$  オキシブチニンと各々  $10^6 M$  化合物 a、 $10^6 M$  化合物 b、 $10^{10} M$  化合物 c、 $10^{10} M$  化合物 d、 $10^6 M$  化合物 e、 $10^6 M$  化合物 f、 $10^6 M$  化合物 g、 $10^6 M$  化合物 h、 $10^6 M$  化合物 i の組み合わせで膀胱圧迫筋に化合物を加えたところ、単独に比べ弛緩させた。さらには、 $10^6 M$  トルテロジンと各々  $10^6 M$  化合物 a、 $10^6 M$  化合物 b、 $10^{10} M$  化合物 c、 $10^{10} M$  化合物 d、 $10^6 M$  化合物 e、 $10^6 M$  化合物 f、 $10^6 M$  化合物 g、 $10^6 M$  化合物

h、 $10^{-6}$ M 化合物 i の組み合わせで膀胱圧迫筋に化合物を加えたところ、単独に比べ弛緩させた。

したがって、本発明の併用された治療薬には頻尿、尿失禁治療効果において強い相乗効果が認められ、頻尿、尿失禁治療薬として有用であることが確認された。

プロピペリン、オキシブチニン、トルテロジンに多く見られる副作用としての口喝について、長尾らの方法（日薬理誌 113, p156-166(1999)）に従って測定すると、投与量を下げた状態での唾液分泌の抑制が認められた。

#### 〔実施例 2〕 抗肥満効果 (I)

高脂肪食を 2 ヶ月与えて肥満を誘発させたマウスに、シブトラミン (S I B ; 1 mg/kg)、 $\beta$  3 作動薬 (化合物 c ; 0.3mg/kg、化合物 d ; 0.3mg/kg、化合物 e ; 3mg/kg、化合物 g ; 3mg/kg、化合物 h ; 1mg/kg、化合物 i ; 1mg/kg)、あるいは S I B 及び  $\beta$  3 作動薬 (化合物 c、化合物 d、化合物 e、化合物 g、化合物 h、化合物 i) の併用 (各投与量は前記と同じ) を 2 週間経口投与して飼育し、体重を測定した。S I B、化合物 c、化合物 d、化合物 e、化合物 g、化合物 h、化合物 i の単独投与群では、ほとんど体重に変化が見られなかったのに対し、S I B 及び化合物 c、S I B 及び化合物 d、S I B 及び化合物 e、S I B 及び化合物 g、S I B 及び化合物 h、S I B 及び化合物 i の併用投与群では、有意な体重減少が見られた。

したがって、本件治療薬には、優れた抗肥満効果が確認された。

シブトラミンの副作用としての血圧上昇については、薬物を投与後、圧トランスデューサーを使うことにより、血圧上昇がより緩和されたことが測定できた。

#### 〔実施例 3〕 抗肥満効果 (I I)

高脂肪食を 2 ヶ月与えて肥満を誘発させたマウスに、オルリスタット (1 mg/kg)、 $\beta$  3 作動薬 (化合物 c ; 0.3mg/kg、化合物 d ; 0.3mg/kg、化合物 e ; 3mg/kg、化合物 g ; 3mg/kg、化合物 h ; 1mg/kg、化合物 i ; 1mg/kg)、あるいはオルリスタット及び  $\beta$  3 作動薬 (化合物 c、化合物 d、化合物 e、化合物 g、化合物 h、化合物 i) の併用 (各投与量は前記と同じ) を 2 週間経口投与して飼育し、体重を測定した。オルリスタット、化合物 c、化合物 d、化合物 e、化合物 g、化合物 h、化合物 i の単独投与群では、ほとんど体重に変化が見られなかったのに対し、オルリスタット及び化合物 c、オルリスタット及び化合物 d、オルリスタット及び化合物 e、オルリスタット及び化合物 g、オルリスタット及び化合物 h、オルリ

スタット及び化合物 i の併用投与群では、体重減少が見られた。

したがって、本件治療薬には、優れた抗肥満効果が確認された。

オルリスタットの副作用としての胃腸障害（脂肪便、排便増加、腹痛、便秘切迫）は、薬剤の投与後、便量、便成分を解析することによって調べることが可能である。

#### 〔実施例 4〕 抗糖尿病効果（I）

マウスに、インシュリン（INS；0.2 U/kg、腹腔内投与）、 $\beta$  3 作動薬（化合物 a；10 mg/kg、化合物 c；0.3 mg/kg、化合物 d；0.3 mg/kg、化合物 e；3 mg/kg、化合物 g；3 mg/kg、化合物 h；1 mg/kg、化合物 i；1 mg/kg それぞれ経口投与）、あるいは INS 及び  $\beta$  3 作動薬（化合物 a、化合物 c、化合物 d、化合物 e、化合物 g、化合物 h、化合物 i）の併用（各投与量、投与経路は前記と同じ）を投与し、30 分後に採血し、血漿中に含まれるグルコース量を測定した。この結果、単独の INS、化合物 a、化合物 c、化合物 d、化合物 e、化合物 g、化合物 h、化合物 i の投与では、血糖値に変化が見られなかったのに対し、INS 及び化合物 a、INS 及び化合物 c、INS 及び化合物 d、INS 及び化合物 e、INS 及び化合物 g、INS 及び化合物 h、INS 及び化合物 i の併用投与では、有意に血糖値が下がった。

したがって、本件治療薬には、優れた抗糖尿病効果が確認された。

#### 〔実施例 5〕 抗糖尿病効果（II）

一晩絶食させたマウスに、グリベンクラミド（GLI；10 mg/kg）、 $\beta$  3 作動薬（化合物 a；10 mg/kg、化合物 c；0.3 mg/kg、化合物 d；0.3 mg/kg、化合物 e；3 mg/kg、化合物 g；3 mg/kg、化合物 h；1 mg/kg、化合物 i；1 mg/kg）、あるいは GLI 及び  $\beta$  3 作動薬（化合物 a、化合物 c、化合物 d、化合物 e、化合物 g、化合物 h、化合物 i）の併用（各投与量は前記と同じ）を経口投与し、すぐにグルコース（1 g/kg、皮下投与）を負荷した。1 時間後に採血し、血漿中に含まれるグルコース量を測定した。GLI、化合物 a、化合物 c、化合物 d、化合物 e、化合物 g、化合物 h、化合物 i の単独投与群では、化合物非投与でグルコース負荷のみを行ったマウスに比べてほとんど血糖値に差がなかったのに対し、GLI 及び化合物 a、GLI 及び化合物 c、GLI 及び化合物 d、GLI 及び化合物 e、GLI 及び化合物 g、GLI 及び化合物 h、GLI 及び化合物 i の併用投与では、有意に血糖値を下げた。

したがって、本件治療薬には、優れた抗糖尿病効果が確認された。

この併用において、グリベンクラミドの副作用である低血糖は見られなかった。



## 〔実施例6〕 抗糖尿病効果 (III)

遺伝的糖尿病マウスに、ロジグリタゾン (ROS ; 1 mg/kg)、 $\beta$  3 作動薬 (化合物 c ; 0.3mg/kg、化合物 d ; 0.3mg/kg、化合物 e ; 3mg/kg、化合物 g ; 3mg/kg、化合物 h ; 1mg/kg、化合物 i ; 1mg/kg)、あるいは ROS 及び  $\beta$  3 作動薬 (化合物 c、化合物 d、化合物 e、化合物 g、化合物 h、化合物 i) の併用 (各投与量は前記と同じ) を 2 週間経口投与した。その後採血し、血漿中に含まれるグルコース量を測定した。ROS、化合物 c、化合物 d、化合物 e、化合物 g、化合物 h、化合物 i の単独投与では、血糖値に差が見られなかったのに対し、ROS 及び化合物 c、ROS 及び化合物 d、ROS 及び化合物 e、ROS 及び化合物 g、ROS 及び化合物 h、ROS 及び化合物 i の併用投与群では、血糖値が有意に下がった。

したがって、本件治療薬には、優れた抗糖尿病効果が確認された。

また、併用投与群では、ROS 単独投与に比べて体重減少が見られ、ROS の副作用である体重増加がなくなることがわかった。

## 〔実施例7〕 抗糖尿病効果 (IV)

遺伝的糖尿病マウスに、アカルボース (ACA ; 1 mg/kg)、 $\beta$  3 作動薬 (化合物 c ; 0.3mg/kg、化合物 d ; 0.3mg/kg、化合物 e ; 3mg/kg、化合物 g ; 3mg/kg、化合物 h ; 1mg/kg、化合物 i ; 1mg/kg)、あるいは ACA 及び  $\beta$  3 作動薬 (化合物 c、化合物 d、化合物 e、化合物 g、化合物 h、化合物 i) の併用 (各投与量は前記と同じ) を 2 週間経口投与した。その後採血し、血漿中に含まれるグルコース量を測定した。ACA、化合物 c、化合物 d、化合物 e、化合物 g、化合物 h、化合物 i の単独投与では、血糖値に差が見られなかったのに対し、ACA 及び化合物 c、ACA 及び化合物 d、ACA 及び化合物 e、ACA 及び化合物 g、ACA 及び化合物 h、ACA 及び化合物 i の併用投与群では、血糖値が下がった。

したがって、本件治療薬には、優れた抗糖尿病効果が確認された。

## 〔実施例8〕 抗高脂血症効果 (I)

ビーグル犬を用いて実験することにより、プラバスタチン (PRA) と  $\beta$  3 作動薬の併用による抗高脂血症作用の増強をみる事が可能となる。例えば、Tsujita T. らの方法 (Biochim. Biophys. Acta, 877, p50-60 (1986)) によると、ビーグル犬では PRA ; 0.625~1.25 mg/kg の投与により、血中コレステロール値や血中トリグリセライドが低下することが示されている。

る。また、ビーグル犬において $\beta$  3 作動薬が作用することが示されている(家畜生化学 33, p13-18 (1996)) ので化合物 a、b、c、d、e、f、g、h、i も作用することが期待される。作用メカニズムが異なるブラバスタチンと $\beta$  3 作動薬を併用すれば、血中コレステロール値や血中トリグリセライドの相乗的な低下がみとめられる。

したがって、本件治療薬には、優れた抗高脂血症効果が確認された。

#### (実施例 9) 抗高脂血症効果 (I I)

マウスに、ベザフィブラート (BEZ ; 3 mg/kg)、 $\beta$  3 作動薬 (化合物 c ; 0.3mg/kg、化合物 d ; 0.3mg/kg、化合物 e ; 3mg/kg、化合物 g ; 3mg/kg、化合物 h ; 1mg/kg、化合物 i ; 1mg/kg)、あるいは BEZ 及び  $\beta$  3 作動薬 (化合物 c、化合物 d、化合物 e、化合物 g、化合物 h、化合物 i) の併用 (各投与量は前記と同じ) を 2 週間経口投与した。その後採血し、血漿中に含まれるトリグリセライドを測定した。BEZ、化合物 c、化合物 d、化合物 e、化合物 g、化合物 h、化合物 i の単独投与では、血糖値に差が見られなかったのに対し、BEZ 及び化合物 c、BEZ 及び化合物 d、BEZ 及び化合物 e、BEZ 及び化合物 g、BEZ 及び化合物 h、BEZ 及び化合物 i の併用投与群では、トリグリセライドが下がった。

したがって、本件治療薬には、優れた抗高脂血症効果が期待される。

本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書に取り入れるものとする。

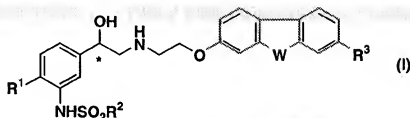
#### 産業上の利用可能性

本発明によれば、抗コリン剤、モノアミン再吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤、選択的セロトニン再吸収阻害剤、インスリン、インスリン分泌促進剤、ビッグアニド、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤、インスリン抵抗性改善剤、HMG-C o A 還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、クロフィブラート系薬剤、およびニコチン酸系薬剤からなる群より選ばれたいずれかと、 $\beta$  3 作動活性を有する化合物とを少なくとも含む治療薬が提供される。本発明の治療薬は、排尿障害治療効果、抗肥満効果、抗糖尿病効果、抗脂血症効果を有する。

## 請求の範囲

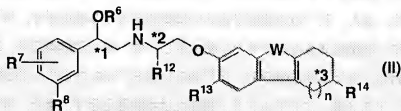
1. 抗コリン剤、モノアミン再吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤、選択的セロトニン再吸収阻害剤、インスリン、インスリン分泌促進剤、ビッグアニド、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤、インスリン抵抗性改善剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、クロフィブラート系薬剤、およびニコチン酸系薬剤からなる群より選ばれたいずれかと、 $\beta$ 3作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする治療薬。

2.  $\beta$ 3作動活性を有する化合物が、下記の一般式 (I) または、一般式 (II) または、一般式 (III) で表される化合物、又はそれらの塩のいずれかである請求項1に記載の治療薬、一般式 (I) ;



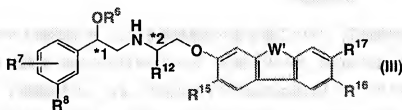
[式中、 $R^1$ は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示し、 $R^2$ は低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^3$ はOR、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アシル基、 $NR^4R^4$ 、ニトロ基またはシアノ基を示す。また、 $R$ は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基または置換基を有していてもよい低級アシル基を示し、 $R^4$ および $R^4$ は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、ベンジル基または $SO_2R^5$ を示す。 $R^5$ は低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $W$ は酸素原子、二級窒素原子(NH)または硫黄原子を示す。＊は不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

一般式 (II) ;



[式中、 $R^6$ は水素原子またはメチル基を示し、 $R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 $R^8$ は水素原子、ヒドロキシメチル基、 $NHR^9$ 、 $SO_2NR^{10}R^{10'}$ またはニトロ基を示す。但し、 $R^9$ は水素原子、メチル基、 $SO_2R^{11}$ 、ホルミル基または $CONHR^{12}$ を示し、 $R^{11}$ は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^{10}R^{10'}$ を示す。また、 $R^{10}$ および $R^{10'}$ は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^{12}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $R^{12}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $n$ は1または2であり、 $W$ は、二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。 $n$ が1のとき、 $R^{13}$ あるいは $R^{14}$ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $n$ が2のとき、 $R^{14}$ は水素原子で、 $R^{13}$ は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $*1$ は、不斉炭素原子を示し、 $*2$ および $*3$ は、 $R^{12}$ および $R^{14}$ がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

一般式 (III) ;



[式中、 $R^6$ は水素原子またはメチル基を示し、 $R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 $R^8$ は水素原子、ヒドロキシメチル基、 $NHR^9$ 、 $SO_2NR^{10}R^{10'}$ またはニトロ基を示す。但し、 $R^9$ は水素原子、メチル基、 $SO_2R^{11}$ 、ホルミル基または $CONHR^{12}$ を示し、 $R^{11}$ は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^{10}R^{10'}$ を示す。また、 $R^{10}$ および $R^{10'}$ は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^{12}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $R^{12}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $W'$ は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、 $W'$ が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、 $R^{17}$ は水素原子で、 $R^{15}$ あるいは $R^{16}$ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、 $W'$ がメチレン基の場合は、 $R^{15}$ および $R^{16}$ はいずれも水素原子で、 $R^{17}$ は水素原子、アミノ基、アセチルア

ミノ基または水酸基を示す。＊１は、不斉炭素原子を示し、＊２は、 $R^{12}$ が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。］で示される化合物またはその塩。

３． 抗コリン剤と、 $\beta$ ３作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする頻尿、尿失禁治療薬である請求項１又は２のいずれかに記載の治療薬。

４． 抗コリン剤が、塩酸フラボキセート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピベリン、トルテロジンのいずれかであることを特徴とする請求項３に記載の治療薬。

５． 抗コリン剤が、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピベリン、トルテロジンのいずれかであることを特徴とする請求項３に記載の治療薬。

６． モノアミン再吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤、および選択的セロトニン再吸収阻害剤からなる群より選ばれたいずれかと、 $\beta$ ３作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする肥満治療薬である請求項１又は２のいずれかに記載の治療薬。

７． モノアミン再吸収阻害剤と、 $\beta$ ３作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする請求項６に記載の治療薬。

８． モノアミン再吸収阻害剤が、シブトラミン、ミルナシبران、デュロキセチン、ベンラファキシンのいずれかであることを特徴とする請求項６又は７のいずれかに記載の治療薬。

９． モノアミン再吸収阻害剤が、シブトラミンであることを特徴とする請求項６又は７のいずれかに記載の治療薬。

１０． リパーゼ阻害剤と、 $\beta$ ３作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする請求項６に記載の治療薬。

１１． リパーゼ阻害剤が、オリルスタットであることを特徴とする請求項６又は１０のいずれかに記載の治療薬。

１２． 選択的セロトニン再吸収阻害剤と、 $\beta$ ３作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする請求項６に記載の治療薬。

１３． 選択的セロトニン再吸収阻害剤が、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミンであることを特徴とする請求項６又は１２のいずれかに記載の治療薬。

１４． インスリン、インスリン分泌促進剤、ビッグアナイド、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤、およびインスリン抵抗性改善剤からなる群より選ばれたいずれかと、 $\beta$ ３作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とするⅡ型糖尿病治療薬である請求項１又は２のいずれかに記載の治療薬。

１５． インスリンと、 $\beta$ ３作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする請求項１４に記載の治療薬。

16. インスリン分泌促進剤と、 $\beta$ 3作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする請求項14に記載の治療薬。
17. インスリン分泌促進剤が、グリベンクラミド、グリビジド、グリクラジド、グリメビリド、トラザミド、トルブタミド、アセトヘキサミド、クロルプロバミド、グリクロピラミド、メグリチニド、レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドであることを特徴とする請求項14又は16に記載の治療薬。
18. インスリン分泌促進剤が、グリベンクラミドであることを特徴とする請求項14又は16に記載の治療薬。
19. インスリン分泌促進剤が、レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドであることを特徴とする請求項14又は16に記載の治療薬。
20. ビグアナイドと、 $\beta$ 3作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする請求項14に記載の治療薬。
21. ビグアナイドが、メトフォルミン、ブフォルミンであることを特徴とする請求項14又は20に記載の治療薬。
22.  $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤と、 $\beta$ 3作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする請求項14に記載の治療薬。
23.  $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤が、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリタートであることを特徴とする請求項14又は22に記載の治療薬。
24.  $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤が、アカルボースであることを特徴とする請求項14又は22に記載の治療薬。
25. インスリン抵抗性改善剤と、 $\beta$ 3作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする請求項14に記載の治療薬。
26. インスリン抵抗性改善剤が、トログリタゾン、ビオグリタゾン、ロジグリタゾン、MCC-555、GI-262570、JTT-501、KRP-297であることを特徴とする請求項14又は25に記載の治療薬。
27. インスリン抵抗性改善剤が、ロジグリタゾンであることを特徴とする請求項14又は25に記載の治療薬。
28. インスリン抵抗性改善剤が、MCC-555、GI-262570、JTT-501、KRP-297であることを特徴とする請求項14又は25に記載の治療薬。
29. HMG-CoA還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、クロフィブラート系薬剤、およびニコチン酸系薬剤からなる群より選ばれたいずれかと、 $\beta$ 3作動活性を有する化合物と

を少なくとも含むことを特徴とする高脂血症治療薬である請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の治療薬。

30. HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤と、 $\beta$  3 作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする請求項 29 に記載の治療薬。

31. HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、ブラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、ニスバスタチン、S-4522 であることを特徴とする請求項 29 又は 30 に記載の治療薬。

32. HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、ブラバスタチンであることを特徴とする請求項 29 又は 30 に記載の治療薬。

33. HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、シンバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、ニスバスタチン、S-4522 であることを特徴とする請求項 29 又は 30 に記載の治療薬。

34. 陰イオン交換樹脂と、 $\beta$  3 作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする請求項 29 に記載の治療薬。

35. 陰イオン交換樹脂が、コレステラミン、コレステミドであることを特徴とする請求項 29 又は 34 に記載の治療薬。

36. クロフィブラート系薬剤と、 $\beta$  3 作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする請求項 29 に記載の治療薬。

37. クロフィブラート系薬剤が、クロフィブラート、シンフィブラート、クリノフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、シプロフィブラート、ゲムフィブロジルであることを特徴とする請求項 29 又は 36 に記載の治療薬。

38. クロフィブラート系薬剤がベザフィブラートであることを特徴とする請求項 29 又は 36 に記載の治療薬。

39. ニコチン酸系薬剤と、 $\beta$  3 作動活性を有する化合物とを少なくとも含むことを特徴とする請求項 29 に記載の治療薬。

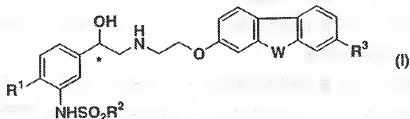
40. ニコチン酸系薬剤が、ニコチン酸、ニコモール、ニセリトル、ニコチン酸トコフェロールであることを特徴とする請求項 29 又は 39 に記載の治療薬。

41. 抗コリン剤、モノアミン再吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤、選択的セロトニン再吸収阻害剤、インスリン、インスリン分泌促進剤、ビグアナイド、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤、インスリン抵抗性改善剤、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、クロフィブラート系薬剤、およびニコチン酸系薬剤からなる群より選ばれたいずれかと、 $\beta$  3 作動活性を

有する化合物とを少なくとも含む治療薬を投与することを特徴とする治療方法。

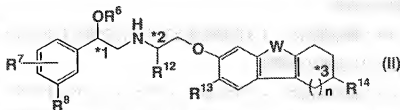
42.  $\beta$ 3作用活性を有する化合物が、下記の一般式 (I) または、一般式 (II) または、一般式 (III) で表される化合物、又はそれらの塩のいずれかである請求項41に記載の治療方法。

一般式 (I) ;



[式中、 $\text{R}^1$ は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示し、 $\text{R}^2$ は低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $\text{R}^3$ はOR、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アシル基、 $\text{NR}^4\text{R}^{4'}$ 、ニトロ基またはシアノ基を示す。また、 $\text{R}$ は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基または置換基を有していてもよい低級アシル基を示し、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^{4'}$ は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、ベンジル基または $\text{SO}_2\text{R}^5$ を示す。 $\text{R}^5$ は低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $\text{W}$ は酸素原子、二級窒素原子(NH)または硫黄原子を示す。\*は不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

一般式 (II) ;

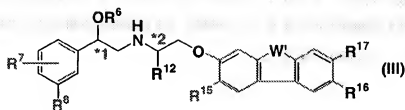


[式中、 $\text{R}^6$ は水素原子またはメチル基を示し、 $\text{R}^7$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 $\text{R}^8$ は水素原子、ヒドロキシメチル基、 $\text{NHR}^9$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10'}$ またはニトロ基を示す。但し、 $\text{R}^9$ は水素原子、メチル基、 $\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、ホルミル基または $\text{CONHR}^{12}$ を示し、 $\text{R}^{11}$ は低級アルキル基、ベンジル



基または $\text{NR}^{10}\text{R}^{10'}$ を示す。また、 $\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{10'}$ は同一かもしくは互いに異なっていて、もよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $\text{R}^{12}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $\text{R}^{12}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $n$ は1または2であり、 $\text{W}$ は、二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。 $n$ が1のとき、 $\text{R}^{13}$ あるいは $\text{R}^{14}$ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $n$ が2のとき、 $\text{R}^{14}$ は水素原子で、 $\text{R}^{13}$ は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $*1$ は、不斉炭素原子を示し、 $*2$ および $*3$ は、 $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{14}$ がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

一般式 (III) ;



[式中、 $\text{R}^6$ は水素原子またはメチル基を示し、 $\text{R}^7$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 $\text{R}^8$ は水素原子、ヒドロキシメチル基、 $\text{NHR}^9$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10'}$ またはニトロ基を示す。但し、 $\text{R}^9$ は水素原子、メチル基、 $\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、ホルミル基または $\text{CONHR}^{12}$ を示し、 $\text{R}^{11}$ は低級アルキル基、ベンジル基または $\text{NR}^{10}\text{R}^{10'}$ を示す。また、 $\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{10'}$ は同一かもしくは互いに異なっていて、もよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $\text{R}^{12}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $\text{R}^{12}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $\text{W}$ は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、 $\text{W}$ が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、 $\text{R}^{17}$ は水素原子で、 $\text{R}^{15}$ あるいは $\text{R}^{16}$ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、 $\text{W}$ がメチレン基の場合は、 $\text{R}^{15}$ および $\text{R}^{16}$ はいずれも水素原子で、 $\text{R}^{17}$ は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $*1$ は、不斉炭素原子を示し、 $*2$ は、 $\text{R}^{12}$ が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

43. 抗コリン剤と、 $\beta$ 3作動活性を有する化合物とを少なくとも含む治療薬を投与することを特徴とする頻尿、尿失禁の治療方法である請求項41又は42のいずれかに記載の治

#### 療方法。

44. モノアミン再吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤、および選択的セロトニン再吸収阻害剤からなる群より選ばれたいずれかと、 $\beta$ 3作動活性を有する化合物とを少なくとも含む治療薬を投与することを特徴とする肥満治療方法である請求項41又は42のいずれかに記載の治療方法。

45. インスリン、インスリン分泌促進剤、ビッグアニド、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤、およびインスリン抵抗性改善剤からなる群より選ばれたいずれかと、 $\beta$ 3作動活性を有する化合物とを少なくとも含む治療薬を投与することを特徴とする糖尿病治療方法である請求項41又は42のいずれかに記載の治療方法。

46. HMG-CoA還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、クロフィブラート系薬剤、およびニコチン酸系薬剤からなる群より選ばれたいずれかと、 $\beta$ 3作動活性を有する化合物とを少なくとも含む治療薬を投与することを特徴とする高脂血症治療方法である請求項41又は42のいずれかに記載の治療方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00553

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/06, 31/403, 31/343, 31/381, 31/445, 31/216, 31/22,  
31/337, 31/18, 31/702, 31/195, 38/28, 31/426, A61P43/00, 13/02,  
3/10, 3/06 // C07D209/88, 333/76, 307/91

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/06, 31/403, 31/343, 31/381, 31/445, 31/216, 31/22, 31/337,  
31/18, 31/702, 31/195, 38/28, 31/426, A61P43/00, 13/02, 3/10,  
3/06 // C07D209/88, 333/76, 307/91

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO, 00/027434, A1 (SmithKline Beecham P.L.C.), 18 May, 2000 (18.05.00), especially, page 3, lines 18 to 19 (Family: none) & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 132:343329	1-40
X	WO, 98/09625, A1 (Eli Lilly and Company), 12 March, 1998 (12.03.98),	1, 14, 15
Y	especially, page 106, line 18 to 20 & EP, 827746, A1 & US, 6140352, A	2
X	WO, 98/32753, A1 (Merck & Co., Inc.), 30 July, 1998 (30.07.98),	1, 6-40
Y	especially, abstract, page 29, line 11 to page 30, line 21 & EP, 968209, A1 & US, 6011048, A	2
X	WO, 98/18481, A1 (Merck & Co., Inc.), 07 May, 1998 (07.05.98),	1, 12, 13
Y	especially, Claims 3 & 15 & EP, 969852, A1 & US, 5908830, A	2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
21 March, 2001 (21.03.01)

Date of mailing of the international search report  
03 April, 2001 (03.04.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00553

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 98/04526, A1 (Merck & Co., Inc.), 05 February, 1998 (05.02.98), especially, abstract; page 28, line 30 to page 29, line 5	1, 29-40 2
Y	& EP, 915847, A1 & US, 5705515, A & US, 5561142, A & JP, 2000-516593, A	
X	WO, 97/46556, A1 (Merck & Co., Inc.), 11 December, 1997 (11.12.97), especially, abstract, page 37, lines 9 to 20	1, 29-40 2
Y	& EP, 906310, A1 & US, 6034106, A & JP, 2000-511903, A	
X	WO, 93/22277, A1 (Zeneca Limited), 11 November, 1993 (11.11.93), especially, abstract; page 5, lines 18 to 23; page 6, the last line to page 7, line 10	1, 14, 20, 21, 25-28, 29-40 2
Y	& EP, 591503, A1 & JP, 8-501770, A	
X	EP, 565317, A1 (Zeneca Limited), 13 October, 1993 (13.10.93), especially, abstract; page 3, lines 48 to 52; page 4, lines 19 to 25	1, 14, 20, 21 25-28, 29-40 2
Y	& JP, 6-25119, A	
X	EP, 516349, A2 (Imperial Chemical Industries PLC), 02 December, 1992 (02.12.92), especially, abstract; page 4, lines 20 to 23; page 4, lines 48 to 54	1, 14, 20, 21 25-28, 29-40 2
Y	& JP, 5-148196, A & US, 5393779, A & US, 5434184, A & US, 5480910, A	
X	EP, 516350, A2 (Imperial Chemical Industries PLC), 02 December, 1992 (02.12.92), especially, abstract; page 3, lines 48 to 51; page 4, lines 18 to 23	1, 14, 20, 21 25-28, 29-40 2
Y	& JP, 6-87801, A	
X	WO, 99/01431, A1 (Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha), 14 January, 1999 (14.01.99), especially, abstract	1, 6-40 2 3-5
Y	& EP, 997458, A1 & US, 6172099, A	
X	WO, 99/51564, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 October, 1999 (14.10.99), especially, page 37, compounds in formula(VIII)	1, 6-40 2 3-5
Y	& EP, 1070046, A1	
X	JP, 9-249623, A (Asahi Chem. Ind. Co., Ltd.), 22 September, 1997 (22.09.97), especially, abstract	1, 6-40 2 3-5
Y	& WO, 97/25311, A1 & JP, 2000-239255, A & EP, 882707, A1 & US, 6037362, A & US, 6187809, A	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00553

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.: 41-46  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 41 to 46 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/00553

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K45/06, 31/403, 31/343, 31/381, 31/445, 31/216, 31/22, 31/337, 31/18, 31/702, 31/195, 38/28, 31/426,  
A61P43/00, 13/02, 3/10, 3/06 // C07D209/88, 333/76, 307/91

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K45/06, 31/403, 31/343, 31/381, 31/445, 31/216, 31/22, 31/337, 31/18, 31/702, 31/195, 38/28, 31/426,  
A61P43/00, 13/02, 3/10, 3/06 // C07D209/88, 333/76, 307/91

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO, 00/027434, A1 (SMITHKLINE BEECHAM P. L. C.) 18. 5月. 2000 (18. 05. 00), 特に、第3頁第18-19行目 (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 132:343329	1-40

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日目の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 03. 01

国際調査報告の発送日

03.04.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO, 98/09625, A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 12. 3月. 1998 (12. 03. 98) 特に、第 1 0 6 頁第 1 8 - 2 0 行目 & EP, 827746, A1 & US, 6140352, A	1, 14, 15 2
X Y	WO, 98/32753, A1 (MERCK & CO., INC.) 30. 7月. 1998 (30. 07. 98) 特に、Abstract、及び、第 2 9 頁第 1 1 行 - 第 3 0 頁第 2 1 行目 & EP, 968209, A1 & US, 6011048, A	1, 6-40 2
X Y	WO, 98/18481, A1 (MERCK & CO., INC.) 7. 5月. 1998 (07. 05. 98) 特に、Claim 3 & 15 & EP, 969852, A1 & US, 5908830, A	1, 12, 13 2
X Y	WO, 98/04526, A1 (MERCK & CO., INC.) 5. 2月. 1998 (05. 02. 98) 特に、Abstract、及び、第 2 8 頁第 3 0 行 - 第 2 9 頁第 5 行目 & EP, 915847, A1 & US, 5705515, A & US, 5561142, A & JP, 2000-516593, A	1, 29-40 2
X Y	WO, 97/46556, A1 (MERCK & CO., INC.) 11. 12月. 1997 (11. 12. 97) 特に、Abstract、及び、第 3 7 頁第 9 - 2 0 行目 & EP, 906310, A1 & US, 6034106, A & JP, 2000-511903, A	1, 29-40 2
X Y	WO, 93/22277, A1 (ZENECA LIMITED) 11. 11月. 1993 (11. 11. 93) 特に、Abstract、第 5 頁第 1 8 - 2 3 行目、及び、第 6 頁末行 - 第 7 頁第 1 0 行目 & EP, 591503, A1 & JP, 8-501770, A	1, 14, 20, 21, 25-28, 29-40 2
X Y	EP, 565317, A1 (ZENECA LIMITED) 13. 10月. 1993 (13. 10. 93) 特に、Abstract、第 3 頁第 4 8 - 5 2 行目、及び、第 4 頁第 1 9 - 2 5 行目 & JP, 6-25119, A	1, 14, 20, 21, 25-28, 29-40 2
X Y	EP, 516349, A2 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) 2. 12月. 1992 (02. 12. 92) 特に、Abstract、及び、第 4 頁第 2 0 - 2 3 行目、及び、同頁第 4 8 - 5 4 行目 & JP, 5-148196, A & US, 5393779, A & US, 5434184, A & US, 5480910, A	1, 14, 20, 21, 25-28, 29-40 2
X Y	EP, 516350, A2 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) 2. 12月. 1992 (02. 12. 92) 特に、Abstract、及び、第 3 頁第 4 8 - 5 1 行目、及び、第 4 頁第 1 8 - 2 3 行目 & JP, 6-87801, A	1, 14, 20, 21, 25-28, 29-40 2

C (続き) - 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 99/01431, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA)	1, 6-40
Y	14. 1月. 1999 (14. 01. 99)	2
A	特に、要約 & EP, 997458, A1 & US, 6172099, A	3-5
X	WO, 99/51564, A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)	1, 6-40
Y	14. 10月. 1999 (14. 10. 99)	2
A	特に、第 37 頁 (VIII) の化合物 & EP, 1070046, A1	3-5
X	JP, 9-249623, A (旭化成工業株式会社) 22. 9月. 1997 (22. 09. 97)	1, 6-40
Y	特に、要約	2
A	& WO, 97/25311, A1 & JP, 2000-239255, A & EP, 882707, A1 & US, 6037362, A & US, 6187809, A	3-5



## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 41-46 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 41乃至46は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとその国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。